

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Patentschrift**
(11) **DE 3416777 C2**

(51) Int. Cl. 4:

A61K 33/00

A 61 K 33/06

A 61 K 33/14

(21) Aktenzeichen: P 34 16 777.3-41
(22) Anmeldetag: 7. 5. 84
(23) Offenlegungstag: 7. 11. 85
(25) Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 20. 11. 86

BEST AVAILABLE COPY

DE 3416777 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(26) Patentinhaber:

Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

(6) Zusatz in: P 34 35 113.2

(7) Erfinder:

Niedner, Roland, Dr.; Marmé, Dieter, Prof. Dr.;
Schöpf, Erwin, Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE

(55) Im Prüfungsverfahren entgegengeholtene Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 28 49 570
DE-OS 27 25 261

(54) Pharmazeutische topische Zubereitungen

DE 3416777 C2

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation, bestehend aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, Träger und einem Wirkstoffgemisch, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Wirkstoffgemisch 0,2 bis 10 Gew.-% eines ionisierbaren Gemisches aus pharmakologisch verträglichen Ca^{2+} - und K^+ -Salzen bezogen auf die gesamte Zubereitung enthält, wobei das Molverhältnis von $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ im Bereich von 1 : 3 bis 4 : 1 liegt.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe bezogen auf das anwesende Wasser, in einem Molverhältnis von 20 bis 100 mM Ca^{2+} -ionen zu 25 bis 60 mM K^+ -ionen und vorzugsweise in einem Verhältnis von 30 mM Ca^{2+} -ionen zu 40 mM K^+ -ionen stehen.

Von *in vitro* Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß Ca^{2+} -Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, S. 675-679). Es ist auch bekannt, daß die Depolarisation des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären K^+ -Konzentration erreicht werden kann. Die Einflüsse dieser Effekte auf die Wundgranulation und Epithelisation wurden jedoch bisher nicht untersucht. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß weder die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen Ca^{2+} -Konzentrationen noch höhere Ca^{2+} -Konzentrationen einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.

Auch die Zugabe von physiologischen Kaliummengen im extrazellulären Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration sorgt.

Es wurde nun gefunden, daß die oben angegebenen Ionenarten gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen ein überraschend gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.

Diese Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen, wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^+ -Ionen enthält.

Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich auf die Wunde applizierten wässrigen Zubereitung bestehen.

Im ersten Fall wird ein pharmakologisch verträgliches ionisierbares Gemisch aus Ca- und K-Salzen zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis 1 : 3 bis 4 : 1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht, daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann, ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprägnierten Verbandsmaterialien,

Sacchariden oder ähnlichen trockenen Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfundungsgemäße Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechterhalten werden kann.

5 Günstiger sind solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form in den Handel kommen, die jedoch dazu bestimmt sind, vor der Anwendung mit einer relativ genau bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden und die erst nach Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der Ca^{2+} - und K^+ -Salze auf die Wunde gebracht werden. Hierzu gehören z. B. Trockengelen gemäß DE-OS 28 49 570.

Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit Wasser angefeuchtet sind, das Ca^{2+} - und 15K^+ -Ionen im gewünschten Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z. B. textile Wundauflagen, die angefeuchtet und anschließend steril 20 eingesiegelt werden.

Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische wässrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei denen vor allem Wasser als Träger fungiert und Ca^{2+} -Ionen sowie K^+ -Ionen 25 gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM enthalten. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM Ca^{2+} -Ionen und 35 bis 45 mM K^+ -Ionen.

30 Ganz besonders bevorzugt ist das Verhältnis von 30 mM Ca^{2+} -Ionen und 40 mM K^+ -Ionen.

Als wässrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zubereitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die Einstellung der erfundungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen erlaubt. Neben einfachen wässrigen Lösungen, Lotionen oder Öl in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch visköse Lösungen, dispergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie 40 z. B. Polyacrylamid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevorzugt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher allgemein pharmazeutische topische Zubereitungen zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, bestehend aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, Träger und einem Wirkstoffgemisch die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Zubereitung als Wirkstoffgemisch 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} - und K^+ -Salze bezogen auf die gesamte Zubereitung enthält, wobei das Molverhältnis von $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ im Bereich von 1 : 3 bis 4 : 1 liegt.

Das Verfahren zur Herstellung der topischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation wird durchgeführt indem man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} - und K^+ -Salzen im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation bei dem man einem wässrigen pharmazeutischen Träger in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol) Ca^{2+} -Ionen und 25 bis

60 (mMol) K⁺-Ionen, Ca²⁺- und K⁺-Ionen bildende pharmakologisch verträgliche Salze zufügt und diese Ionen in der wäßrigen Phase gleichmäßig verteilt.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride und Phosphate in Frage, es können jedoch auch andere anorganische oder organische Salze, wie z. B. Citrate, Maleate, Succinate oder ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und dissoziierbar sind.

Im Falle wäßriger Zubereitungen ist es günstig, die wäßrige Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremdionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationischen Elektrolyten, die neben Ca²⁺ und K⁺ zugegeben werden, sind noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der wäßrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Hautpermeabilität für Elektrolyte steigern.

Da die Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Zubereitung allein auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von Ca²⁺- und K⁺-Ionen im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch solche Zubereitungen voll wirksam welche die genannten Ionen, als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z. B. antibiotisch oder fungistatisch wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Zubereitung wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingesetzt. Hierdurch sollte der epitheliale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war, wurde während 3 Tagen ein wäßriges Polyacrylamid-Agar-Gel, enthaltend 30 mM Ca²⁺-Ionen und 40 mM K⁺-Ionen aufgetragen. Nach 3 Tagen, wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.

Im Vergleich zur Kontrolle, bei der das genannte Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew.-% NaCl versetzt war, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis zu etwa 180%.

Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zellvermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Isotonische Lösung

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann 20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat (Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20° C temperiert und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20° C warmem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein Membranfilter von 0,2 µm Porenweite sterilfiltriert und steril abgefüllt.

[0,29822 g KCl ~ 40 mMol K⁺
0,44106 g CaCl₂ ~ 30 mMol Ca²⁺]

Beispiel 2

Öl-in-Wasser-Emulsion

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70° C im Wasserbad homogen geschmolzen.

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70° C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels versetzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei 70° C in den ersten Ansatz emulgiert. Die so erhaltene Emulsion wird dann auf 40° C abgekühlt und der durch Verdunstung erlittene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30° C abgekühlte Emulsion wird dann abgefüllt.

Beispiel 3

Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

Ansatz A:

3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60° C temperiert.

Ansatz B:

0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter Rühren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach auf 60° C abgekühlt.

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60° C unter Röhren gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfid und 0,045 g (60 µl) Tetramethylenediamin zugegeben. Nach kurzem intensivem Rühren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor im Wärmeschrank auf 60° C vorgewärmt werden. Die gefüllten Petrischalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56° C eingesetzten Wärmeschrank gelagert. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4° C temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

Beispiel 4

Streichfähiges Gel

94 g gereinigtes Wasser werden auf 70° C erwärmt und mit 0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Röhren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa · s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

34 16 777

5

6

Beispiel 5

Textile Wundauflage

4 x 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen 5
werden in die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel
1 getaucht und anschließend nur so weit ausgepreßt,
daß die Läppchen nicht mehr tropfen. Die so erhaltenen
Läppchen werden dann unter sterilen Bedingungen in
Polyäthylenfolie eingeschweißt. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.